

BOLETÍN INFORMATIVO

Programa de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias

Notas de la
Agencia
Española del
Medicamento:

1. Vigabatrina y defectos del Campo Visual

2. Nefropatía irreversible por utilización de especies vegetales de *Aristolochia spp*

3. Abacavir: reacciones de hipersensibilidad

4. Eficacia y Seguridad de la Vacuna anti-Meningococo C

1. Vigabatrina y defectos del Campo Visual SABRILEX®

Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, 24 de mayo de 2000

El antiepiléptico vigabatrina (SABRILEX®) se autorizó en España en julio de 1992. Su perfil de seguridad se vio profundamente alterado a raíz de la publicación de los tres primeros casos documentados de defectos del campo visual (DCV) (*British Medical Journal*, 1997 314: 180-181), a los que se han venido sumando los recogidos por los sistemas de notificación espontánea y a través de estudios retrospectivos. Actualmente la prevalencia de trastornos del campo visual se ha estimado en un 30% de los pacientes tratados y la lesión consiste en una reducción concéntrica del campo visual bilateral de localización preferentemente nasal. Esta lesión es asintomática hasta que alcanza un grado tal que interfiere con las actividades diarias del paciente. La evidencia disponible sugiere que los DCV pudieran ser irreversibles incluso tras la suspensión de vigabatrina. En mayo de 1999, se reevaluó la relación beneficio-riesgo de este producto en Europa, llegándose a las siguientes conclusiones:

Indicaciones de Vigabatrina:

La utilización del medicamento solo está justificada:

- En combinación con otros fármacos antiepilépticos, en el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria, es decir en la que otras combinaciones de fármacos han mostrado ser inadecuadas o mal toleradas.
- En monoterapia, en el tratamiento de los espasmos infantiles (síndrome de West).

Condiciones de prescripción:

El tratamiento con vigabatrina solamente deberá ser iniciado por un especialista en epilepsia, neurología o neurología pediátrica. El seguimiento del tratamiento deberá practicarse bajo la supervisión de un especialista en epilepsia, neurología o neurología pediátrica.

Controles periódicos obligatorios:

Los pacientes deben ser sometidos a exámenes oftalmológicos periódicos. En concreto, se recomienda la realización de una campimetría antes de iniciar el tratamiento y repetirla a intervalos de seis meses a lo largo de todo el tratamiento. Para pacientes muy jóvenes o adultos incapaces de cooperar, existe la posibilidad de realizar una electroretinografía o la técnica basada en potenciales evocados visuales.

La ficha técnica del producto se modificó convenientemente en diciembre de 1999 y fue distribuida junto con una carta informativa por el laboratorio farmacéutico titular de la autorización de comercialización.

Ante la frecuencia y gravedad de los trastornos del campo visual asociados con vigabatrina, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento considera necesario insistir en la necesidad de que se respeten las indicaciones autorizadas y que los pacientes actualmente en tratamiento sean sometidos a los exámenes oftalmológicos que se recomiendan en la ficha técnica. Este control constituye en la actualidad la única medida disponible para la detección precoz de los DCV.

Este Comité continuará evaluando la relación beneficio-riesgo del producto e informará puntualmente a médicos y pacientes sobre cualquier acción o iniciativa que pudiera adoptarse.

Para un uso MÁS SEGURO de los MEDICAMENTOS,
colabore con el SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA:

Notifique sus SOSPECHAS de Reacciones Adversas

Programa de la TARJETA AMARILLA. Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias

Teléfono: 922 319 341 Fax: 922 655 995 Correo Electrónico: centrofv@ull.es

2. Nefropatía Irreversible por utilización de especies vegetales de *Aristolochia spp.*

En España no existe ninguna especialidad farmacéutica que contenga en su composición la especie vegetal del género *Aristolochia*. La Agencia Española del Medicamento ha considerado de interés sanitario publicar la siguiente nota informativa por encontrarse en diversos preparados de herboristería.

Desde el principio de los años 90, se ha reiterado la notificación de episodios de alteraciones renales, en muchos casos irreversibles, como carcinomas uroteliales y fibrosis renales intersticiales, en personas que utilizaron preparados que contenían especies vegetales del género *Aristolochia spp.* En unas ocasiones en mezclas con otras plantas y con fármacos en terapias adelgazantes, y en otras ocasiones para eczemas o dolores abdominales inespecíficos.

En algunos casos la ingestión fue accidental, como sucedió en Bélgica entre los años 1990 y 1992¹, ya que se ingirió por error la planta *Aristolochia fangji* en lugar de *Stephania tetrandra*, en asociaciones de fármacos adelgazantes. En otras ocasiones se utilizaron especies vegetales de *Aristolochia manshuriensis* en lugar de *Clematis armandii*, *C. montana* o *Akebia quinata*, ya que estas cuatro especies vegetales reciben la misma denominación china de *Mu Tong*. Se han publicado casos similares en Francia², Japón^{3,4}, Reino Unido⁵ y Taiwan⁶. Además, estas cuatro especies son similares en que contienen ácido aristolóquico. Finalmente, en otro episodio, se utilizaron especies autóctonas de aristoloquia, como en un caso publicado⁷ de fibrosis renal intersticial rápidamente progresiva, sucedido en Cataluña con la especie *Aristolochia pistolochia* L.

Los cuadros de nefropatía y enfermedad renal terminal asociados con el uso de estas especies vegetales que contienen ácidos aristolóquicos han requerido en algunos casos la implantación de diálisis o trasplante renal. Las biopsias de algunos de estos pacientes mostraban una pérdida masiva de túbulo corticales con fibrosis intersticial, cuadro característico de nefropatía que se ha denominado, a veces en la literatura, como "nefropatía por plantas chinas" ("*Chinese herbs nephropathy*").

La dosis acumulada de aristoloquia fue un factor de riesgo significativo para el carcinoma urotelial, ya que dosis totales de más de 200 g de planta se asociaban con un riesgo mayor de carcinoma urotelial. Los ácidos aristolóquicos son un conjunto de derivados nitrofenantrénicos conocidos por su potente acción carcinogénica en ratas, y por sus propiedades mutagénicas en modelos bacterianos y con mamíferos. Así mismo, se han detectado aductos (complejos) con ADN, formados por metabolitos de ácido aristolóquico (aristolactamas) en muestras de riñones de pacientes en los que se han realizado trasplantes renales.

La familia de las Aristolochiaceas comprende más de 400 especies de plantas herbáceas o leñosas. Su distribución es amplia, como su utilización en forma de remedios tradicionales, recibiendo nombres comunes en China, Japón, en medicina Ayurvédica (India), pero también son plantas autóctonas en Europa. Así, las 5 especies medicinales citadas en el libro de Pio Font Quer⁸ se distribuyen por toda España de forma irregular, principalmente en la zona catalana, lugar en donde sucedió el caso notificado en España.

Con motivo de lo descrito anteriormente y en virtud de la Orden de 3 de octubre de 1973, y del artículo 42 de la Ley del Medicamento, debe tomarse como medida la de impedir la venta, suministro e importación de:

a) todas las especies, o sus derivados galénicos, del género *Aristolochia* (Anexo 1*).

b) las especies vegetales siguientes, o sus derivados galénicos, que pueden contener ácidos aristolóquicos o ser confundidas con especies de *Aristolochia* (Anexo 2*).

Akebia spp.

Cocculus spp.

Asarum spp.

Diploclisia spp.

Bragantia spp.

Menispermum spp.

Clematis spp.

Saussurea lappa

c) así como cualquier preparado manufacturado (Anexo 3*) en el que se indique en su etiquetado que contiene plantas medicinales con los nombres comunes⁹ "*Mu Tong*", "*Fangji*" o "*Fang Ji*", o una planta de las especies vegetales descritas en los apartados a) y b) anteriores.

Referencias:

- 1.- Nortier JL et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). N Engl J Med 2000; 342: 1686-92.
- 2.- Pourrat J et al. Nephropatie associée à des herbes chinoises: 2 cas. Presse Med 1994; 23: 1669-70.
- 3.- Tanaka A et al. Chinese herbs nephropathy in the Kansai area: a warning report. Jpn J Nephrol 1997; 39:438-40.
- 4.- Tanaka A et al. Traditional remedy-induced Chinese herbs nephropathy showing rapid deterioration of renal function. Jpn J Nephrol 1997; 39: 794-7.
- 5.- Lord GM et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. Lancet 1999;354: 481-2.
- 6.- Yang CS et al. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. Am J Kidney Dis 2000; 35: 313-8
- 7.- Peña JM et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis due to a chronic intake of a herb (*Aristolochia pistolochia*) infusion. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1359-60.
- 8.- Font Quer P. Plantas Medicinales. El Dioscórides renovado. Familia 43ª. Aristolochiaceas. Madrid: Labor, 1976, páginas 193-7.
- 9.- Chang Huang K. The Pharmacology of Chinese Herbs. London: CRC Press, 1993.

* Cualquiera de estos Anexos pueden ser solicitados al Centro de Farmacovigilancia de Canarias.

3. Abacavir: reacciones de hipersensibilidad

ZIAGEN®

La Agencia Española del Medicamento ha tenido conocimiento recientemente de nueva información relativa a las reacciones de hipersensibilidad graves descritas con Ziagen® (abacavir).

Las reacciones de hipersensibilidad constituyen un motivo de preocupación conocido cuando se utiliza este producto. Estas reacciones potencialmente graves se caracterizan en general por la aparición de síntomas que indican una afectación multiorgánica subyacente. Aproximadamente la totalidad de los pacientes que desarrollan una reacción de hipersensibilidad muestran la aparición de fiebre o erupción cutánea, aunque los síntomas también pueden simular otras patologías comunes de tipo gastrointestinal o respiratorio. La reacción suele aparecer durante las seis primeras semanas de tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento, y este problema ya motivó un cambio en las condiciones autorizadas de uso del producto en enero de este año (véase nuestra **información importante de seguridad sobre reacciones de hipersensibilidad y síntomas respiratorios, publicada en la página web www.agemed.es**).

Esta nueva información sugiere que puede aparecer de forma rápida una reacción de hipersensibilidad cuando se reinicia un tratamiento con Ziagen® en pacientes sin un diagnóstico previo de hipersensibilidad. Estos pacientes presentaban de forma típica un ÚNICO síntoma de los considerados clave en la reacción de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitucionales como letargia y malestar general) antes de interrumpir el tratamiento con Ziagen®. En muy raras ocasiones las reacciones de hipersensibilidad aparecieron en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y que no presentaban ninguno de los síntomas de la reacción de hipersensibilidad.

La Agencia Española del Medicamento desea llamar su atención sobre la información actualizada de que se dispone para el manejo de las reacciones de hipersensibilidad descritas con Ziagen®:

Para evitar un retraso en el diagnóstico y disminuir el riesgo de aparición de una reacción de hipersensibilidad debe dejar de administrarse Ziagen® si no es posible el descartar completamente que el paciente este sufriendo una reacción de este tipo, incluso

cuando otros diagnósticos alternativos (como enfermedades respiratorias, procesos gripales, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos) son igualmente factibles. Si se considera necesario reintroducir el fármaco, ello debe hacerse en un centro hospitalario.

Si se decidiera readministrar Ziagen® a un paciente que hubiera tenido uno solo de los síntomas considerados clave en la reacción de hipersensibilidad o sin síntomas previos de hipersensibilidad antes de la interrupción del tratamiento, ello deberá hacerse contando con asistencia médica disponible de forma inmediata.

La Agencia Española del Medicamento desea recordar la siguiente información para los pacientes::

Los pacientes deben ser plenamente conscientes de la posibilidad de que aparezca una reacción de hipersensibilidad mientras son tratados con Ziagen® y de la necesidad de que contacten inmediatamente con su médico si desarrollan signos o síntomas sugestivos de una reacción de hipersensibilidad

Los pacientes que hayan interrumpido el tratamiento con Ziagen® por síntomas que indiquen o sugieran una reacción de hipersensibilidad, no deben volver a ser tratados con Ziagen® (o con cualquier otro producto formulado con abacavir) ya que se produciría la aparición de los síntomas de nuevo en cuestión de horas. La recurrencia es frecuentemente mas grave y puede poner en peligro la vida del paciente o tener un desenlace fatal.

Los pacientes que hayan dejado de tomar Ziagen® por cualquier motivo, y especialmente si ello es debido a una reacción adversa o enfermedad concomitante, deben ser advertidos de que deberán contactar con su médico antes de reiniciar el tratamiento.

Además se les recordará la conveniencia de que lean cuidadosamente el prospecto y de que conserven con ellos en todo momento la cartilla que se proporciona con el producto.

Como medida urgente, y a petición del Laboratorio Titular, se está modificando la información contenida en la ficha técnica y prospecto. La Agencia Española del Medicamento considera necesario proporcionar esta nueva información al público en general. El informe público de evaluación científica de Ziagen® y la información completa del producto están a su disposición en la página web de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA: www.eudra.org/emea.html).



Servicio Canario
de Salud



Sistema Español de Farmacovigilancia
Agencia Española del Medicamento

4. Eficacia y Seguridad de la Vacunación frente al Meningococo C MENINGITEC®

En el informe remitido por la Agencia de Control del Reino Unido (MCA) a la Agencia Española del Medicamento (en Junio del 2000) se hace una recopilación de las reacciones adversas y de la eficacia observadas tras los primeros cuatro meses de vacunación. En este primer periodo de la campaña de vacunación en el Reino Unido, se han administrado casi 8 millones de dosis de la vacuna conjugada frente a meningococo del serogrupo C. Se ha completado la vacunación en el grupo de edad de 15 – 17 años, y se está terminando de vacunar a los niños menores de 2 años. En el momento del informe se estaba vacunando a los grupos de edad de 2 a 5 años y de 11 a 14 años.

Reacciones adversas

Los efectos adversos que figuraban en la ficha técnica de Meningitec en el momento de su autorización en el Reino Unido eran los observados en los estudios clínicos realizados. Estos estudios se realizaron en un pequeño número de personas, sobre todo niños pequeños. En todos los grupos de edad los efectos adversos observados con mayor frecuencia eran reacciones en la zona de inyección y fiebre. En niños pequeños: llanto prolongado, irritabilidad, somnolencia, dificultad para conciliar el sueño, anorexia, diarrea y vómitos. Estas reacciones adversas en bebés no se pueden atribuir directamente a Meningitec debido a la administración concomitante de otras vacunas. En adolescentes, se pueden observar cefalea y mialgias.

Como resultado del seguimiento sobre seguridad de Meningitec tras la vacunación se recibieron un total de 1954 informes de reacciones adversas, con 4321 reacciones adversas sospechadas (hasta 24 de febrero de 2000). El 24% de ellos tenía alguna reacción grave. Los efectos adversos comúnmente informados en el grupo de edad de 15 a 17 años incluyen: cefaleas, náuseas, vómitos, rash generalizado, vértigo, malestar, linfadenopatía, síntomas de meningismo

(dolor de cuello/rigidez, y/o fotofobia), y desvanecimientos. La mayor parte de estos efectos adversos fueron leves.

Se han informado casos muy raros (frecuencia menor o igual a 1/10.000) de anafilaxia. También se han observado casos muy raros (frecuencia menor o igual a 1/10.000) de convulsiones. En niños pequeños (menores de 2 años) muchos de los casos de convulsiones se asocian con fiebre y probablemente sean convulsiones febriles. En este grupo de edad, los niños reciben otras vacunas de forma concomitante además de Meningitec. Los niños mayores y adolescentes no reciben vacunas de forma concomitante. Las convulsiones fueron generalmente generalizadas y de recuperación rápida.

También se documentaron una serie de signos que conviene vigilar, ya que debido a su baja frecuencia y/o dudosa relación con la vacuna no se han incluido como efectos adversos en la ficha técnica de la vacuna Meningitec: alteraciones de la vista y el oído (visión borrosa, alteración en la acomodación, ceguera transitoria, afectación auditiva o sordera transitoria, tinnitus y vértigo), hipoestesia y parestesia transitorios. También se informaron casos individuales de eritema multiforme e infarto de miocardio.

Eficacia

En el Reino Unido, desde el comienzo de diciembre de 1999 hasta mediados de Marzo del 2000, se ha observado una reducción del 75% en el número de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C en niños mayores de 1 año y adolescentes (16 casos confirmados frente a los 70 casos esperados). En niños menores de 1 año, desde el comienzo de enero a mediados de marzo del 2000, se observó una reducción del 74% (10 casos confirmados frente a los 39 casos esperados). Esto es compatible con una alta eficacia protectora de la vacuna.

Boletín Informativo

ISSN 1134-3702 Depósito Legal: TF-971-94

Publicación del Programa de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias dirigida a todos los profesionales sanitarios de las Islas Canarias. Se autoriza su reproducción en publicaciones científicas citando su procedencia. Estas notas o artículos no pueden ser utilizados en anuncios, publicidad u otros tipos de promoción de ventas, sin la expresa autorización por escrito de este Centro.

Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias

Tlfn. 922 319 341 Fax: 922 655 995 centrofv@ull.es